



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

12 Patentschrift
10 DE 40 18 828 C 2

51 Int. Cl.⁶:
C 07 J 1/00

21 Aktenzeichen: P 40 18 828.0-43
22 Anmeldetag: 8. 6. 90
43 Offenlegungstag: 13. 12. 90
45 Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 12. 5. 99

DE 40 18 828 C 2

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

66 Innere Priorität:
P 39 18 931. 7 08. 06. 89

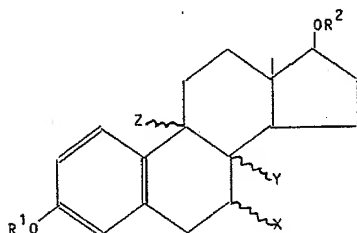
73 Patentinhaber:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

72 Erfinder:
Künzer, Hermann, Dr., 1000 Berlin, DE; Bohlmann,
Rolf, Dr., 1000 Berlin, DE

66 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:
US 37 09 878
Helv. 50, 289 (1967);
Bull. Soc. Chim. France, 272 (1972);

54 Verfahren zur Herstellung C7- α -substituierter 8 α - und 8 β -Estra-1,3,5(10)-triene und C8- α -substituierter
Estra-1,3,5(10)-triene sowie neue Zwischenprodukte für dieses Verfahren

57 Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allge-
meinen Formel I

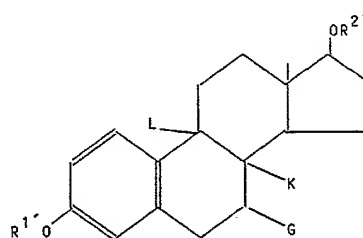


(I),

worin entweder

(Ia α) X eine α -ständige Hydroxymethyl-, Tosyloxymethyl-, Methyl-, Formyl-, Formyldithioalkylketyl-, eine lineare oder verzweigte C₂-C₁₄-Alkyl- oder C₂-C₁₄-Alk-1,2-enylgruppe, die noch weitere Doppelbindungen aufweisen kann und Y und Z je ein α -ständiges Wasserstoffatom, oder

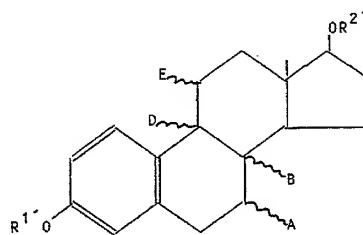
(Ia β) X dieselbe Bedeutung wie unter (Ia α) hat und Y ein β -ständiges und Z ein α -ständiges Wasserstoffatom, oder
(Ib) X ein Wasserstoffatom, Y eine α -ständige Hydroxymethyl-, Tosyloxymethyl-, Methyl-, Formyl-, Formyldithioalkylketyl-, eine lineare oder verzweigte C₂-C₁₄-Alkyl- oder C₂-C₁₄-Alk-1,2-enylgruppe, die noch weitere Doppelbindungen aufweisen kann und Z je ein α -ständiges Wasserstoffatom, bedeuten,
und R¹ und R² unabhängig voneinander für eine Hydroxyschutzgruppe oder ein Wasserstoffatom stehen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel III



(III),

worin

(IIIa) G und K gemeinsam eine zweite Bindung zwischen C7 und C8 und L ein Wasserstoffatom oder
(IIIb) G ein Wasserstoffatom, K und L gemeinsam eine zweite Bindung zwischen C8 und C9 bedeuten, mit Formaldehyd in Gegenwart einer Lewis-Säure zu einer Verbindung der allgemeinen Formel II



(II),

(IIa) worin A eine α -ständige Hydroxymethylgruppe und B und D gemeinsam eine zweite Bindung zwischen C8 und C9 sowie E ein Wasserstoffatom oder
(IIb) A ein Wasserstoffatom, B eine α -ständige Hydroxymethylgruppe und D und E gemeinsam eine zweite Bindung zwischen C9 und C11 bedeuten, sowie R¹ und R² jeweils unabhängig voneinander für eine Hydroxyschutzgruppe stehen, umgesetzt und anschließend entweder eine Verbindung der allgemeinen Formel IIa . . .

DE 40 18 828 C 2

5



30 die neuen Zwischenprodukte der allgemeinen Formel II

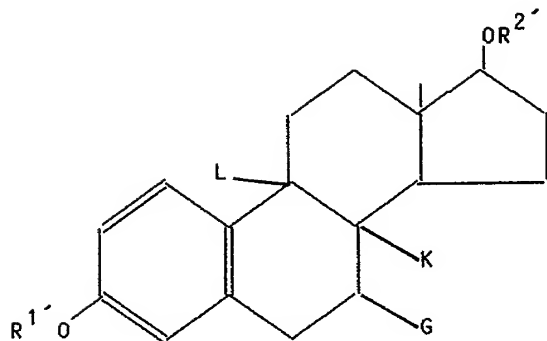


Außerdem ist, insbesondere wenn 7α -substituierte-1,3,5(10)-Estratriene als Endprodukt gewünscht sind, eine mehr-

stufige Synthese erforderlich; ausgehend vom entsprechenden 1,3,5(10)-Estratrienderivat wird beispielsweise durch Birch-Reduktion das zugehörige 19-Nortestosteronderivat hergestellt, in welches der 7-Substituent unter Umständen ebenfalls in mehreren Reaktionsschritten eingeführt wird; daran anschließend muß der A-Ring wieder rearomatisiert werden. Beide Umstände beeinträchtigen die Gesamtausbeute des jeweiligen Verfahrens erheblich.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein Verfahren anzugeben, das die stereoselektive Einführung einer gegebenenfalls substituierten Alkylgruppe in 7 α - oder 8 α -Stellung des Estradiolgerüsts gestattet, wobei bei den 7 α -substituierten Verbindungen das Wasserstoffatom am C8-Atom wahlweise α - oder β -ständig sein kann.

Diese Aufgabe wird durch das erfindungsgemäße Verfahren gelöst. Bei diesem Verfahren wird eine Verbindung der allgemeinen Formel III

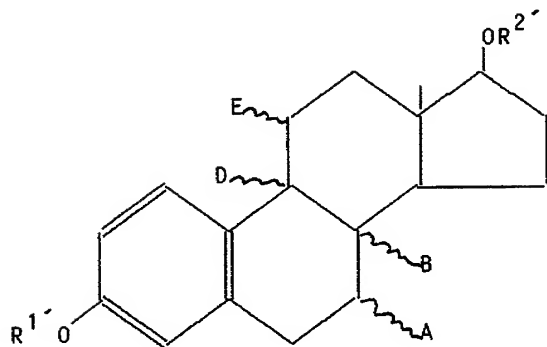


(III),

worin entweder

(IIIa) G und K gemeinsam eine zweite Bindung zwischen C7 und C8 und L ein Wasserstoffatom oder

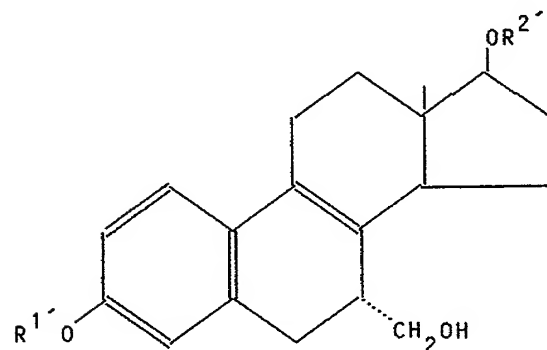
(IIIb) G ein Wasserstoffatom, K und L gemeinsam eine zweite Bindung zwischen C8 und C9 bedeuten, mit Formaldehyd in Gegenwart einer Lewis-Säure zu einer Verbindung der allgemeinen Formel II



(II),

(IIa) worin A eine α -ständige Hydroxymethylgruppe und B und D gemeinsam eine zweite Bindung zwischen C8 und C9 sowie E ein Wasserstoffatom oder

(IIb) A ein Wasserstoffatom, B eine α -ständige Hydroxymethylgruppe und D und E gemeinsam eine zweite Bindung zwischen C9 und C11 bedeuten, sowie R^{1'} und R^{2'} jeweils unabhängig voneinander für eine Hydroxyschutzgruppe stehen, umgesetzt und anschließend entweder eine Verbindung der allgemeinen Formel IIa



(IIa),

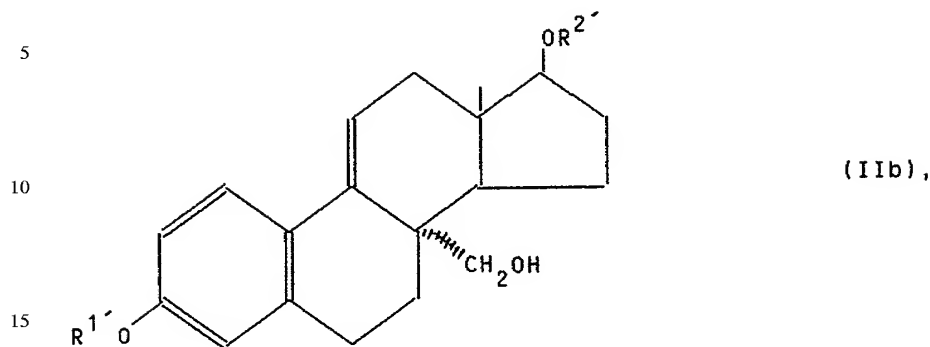
worin R^{1'} und R^{2'} jeweils für eine Hydroxyschutzgruppe,

wobei R^{1'} = R^{2'} oder R^{1'} \neq R^{2'} sein kann, stehen,

(Ia α) zu einer Verbindung der allgemeinen Formel Ia α , in welcher X ausschließlich für die Hydroxymethylgruppe steht, katalytisch hydriert, oder

(Ia β) zu einer Verbindung der allgemeinen Formel Ia β , in welcher X ausschließlich für eine Hydroxymethylgruppe steht,

unter Bedingungen einer Birch-Reaktion reduziert oder
(Ib) eine Verbindung der allgemeinen Formel IIb



worin $R^{1'}$ und $R^{2'}$ die bereits angegebene Bedeutung haben, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel Ib, in welcher X ausschließlich für eine Hydroxymethylgruppe steht, katalytisch hydriert, und anschließend gegebenenfalls die Hydroxymethylverbindung in gewünschter Weise zur entsprechenden Tosyloxymethyl-, Methyl-, Formyl-, Formyldithioalkylketal-, oder in eine Verbindung der allgemeinen Formel I mit einem linearen oder verzweigten C_2 - C_8 -Alkyl- oder C_2 - C_8 -Alk-1,2-enylsubstituenten in 7- oder 8-Stellung, der noch weitere Doppelbindungen aufweisen kann, überführt und die Schutzgruppen $R^{1'}$ und $R^{2'}$ werden gegebenenfalls sukzessive entfernt.

Schlüsselschritt dieses neuen Verfahrens ist die Lewis-Säure katalysierte Addition von Paraformaldehyd (Prins-Reaktion) an das C7- bzw. C8-Atom einer Verbindung der allgemeinen Formel IIIa oder IIIb; diese Reaktion verläuft überraschenderweise stereoselektiv unter Bildung einer 7α - oder 8α -Hydroxymethyl-substituierten Verbindung.

Die Reaktion wird in einem trockenen Lösungsmittel, beispielsweise Chloroform, Dichlormethan oder Dichlorethan unter Feuchtigkeitsausschluß mit Paraformaldehyd in Gegenwart einer Lewis-Säure bei einer Temperatur zwischen $+5$ und -20°C , vorzugsweise zwischen -5 bis -10°C , durchgeführt. Als Lewis-Säure hat sich Dimethylaluminiumchlorid in Hexan-Lösung als besonders geeignet erwiesen.

Bei Addition an eine Verbindung der allgemeinen Formel IIIa, d. h. bei Addition an das C7-Atom, entsteht neben einer Verbindung der allgemeinen Formel IIa in geringer Ausbeute noch ein $\Delta^{8,14}$ -Doppelbindungsisomeres.

Dieses Nebenprodukt kann problemlos chromatographisch abgetrennt werden, oder aber gemeinsam mit dem $\Delta^{8,9}$ -Isomeren erfindungsgemäß weiterverarbeitet werden.

Durch den stereoselektiven Reaktionsverlauf entfällt eine aufwendige Trennung der bei den bisherigen Verfahren anfallenden 7α - und 7β -Isomeren. Die benötigten Ausgangsprodukte der allgemeinen Formel III sind außerdem gängige Zwischenprodukte aus diversen Estradioltotalsynthesen (D. Taub in "The Total Synthesis of Natural Products", J. ApSimon, Ed.; Wiley-Interscience, New York 1973, Vol. 2, Chapter 4, R. T. Blickenstaff, A. C. Ghosh, G. C. Wolf, Total Synthesis of Steroids, Academic Press, New York, 1974). Beim vorliegenden Verfahren ist eine Aufhebung der Aromatizität des A-Ringes vor Einführung des 7-Substituenten und nachfolgende Rearomatisierung nicht erforderlich.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel IIa lassen sich entweder zu 7α -substituierten 8a oder zu 7α -substituierten 8β -1,3,5(10)-Estradiolderivaten und diejenigen der allgemeinen Formel IIb zu 8α -substituierten 1,3,5(10)-Estradiolderivaten weiterverarbeiten. Zuerst wird die Doppelbindung zwischen dem C8- und C9- bzw. C9- und C11-Atom entfernt; anschließend kann die α -ständige Hydroxymethylgruppe nach gängigen Verfahren in eine Vielzahl weiterer Substituenten umgewandelt werden.

Bei katalytischer Hydrierung am Palladium/Aktivkohle-Kontakt erfolgt der Angriff des Wasserstoffs mit hoher Selektivität, unterstützt durch die Hydroxymethyl Seitenkette am C7- bzw. C8-Atom, auf der α -Seite des Steroidmoleküls. Sowohl die $\Delta^{8,9}$ - als auch die $\Delta^{8,14}$ -Verbindung führen zur $8\alpha,9\alpha$ -Dihydroverbindung.

Dagegen erhält man bei der Reduktion der Verbindungen der allgemeinen Formel IIa (8,9-Doppelbindung) unter den Bedingungen einer Birch-Reaktion (fl. Ammoniak, Lithium, THF) in guter Ausbeute 7α -substituierte 1,3,5(10)-Estradiolderivate der natürlichen Reihe ($8\beta,9\alpha$ -Dihydroverbindung).

In den 1,3,5(10)-Estradienderivaten der allgemeinen Formel I, die am C3- und C17-Sauerstoffatom noch Schutzgruppen aufweisen und in 7α - bzw. 8α -Stellung die Hydroxymethylgruppe tragen, kann nun letztere nach Routineverfahren in zahlreiche andere Funktionen umgewandelt werden und die Schutzgruppen können, gegebenenfalls auch bereits auf der Hydroxymethylstufe, entfernt werden.

Sind die Schutzgruppen $R^{1'}$ und $R^{2'}$ identisch, so wird im allgemeinen $R^{1'}$ schneller als $R^{2'}$ abgespalten. Eine derartige sukzessive Abspaltung der Schutzgruppen kann auch durch unterschiedliche Schutzgruppen am C3- und C17-Sauerstoffatom erreicht werden. Beispielsweise kann eine Trialkylsilylschutzgruppe am C17-Sauerstoffatom durch Behandlung mit wäßriger Salzsäure in Tetrahydrofuran (z. B. 6 Stunden bei 22°C) zuerst und danach eine Methylgruppe am C3-Sauerstoffatom durch Einwirkung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol (z. B. 3 Stunden bei 120°C) oder von Natriummethanthiolat in Dimethylformamid (16 Stunden bei 120°C) entfernt werden.

Nachfolgend seien die im Rahmen der Erfindung bedeutsamsten Möglichkeiten für die Umwandlung der Hydroxymethylgruppe kurz erläutert:

- 1) Das 7α - oder 8α -Methylderivat wird aus der entsprechenden Hydroxymethylverbindung durch Tosylierung, beispielsweise mit p-Toluolsulfonsäurechlorid in einem Lösungsmittel wie Chloroform und in Gegenwart einer Base wie Pyridin bei Raumtemperatur und Reduktion des erhaltenen Sulfonats mit Zink, Wasser und Natriumjodid in Dimethoxyethan (16 Stunden bei 80°C) hergestellt. Die Schutzgruppen sind wie bereits angegeben zu entfernen

(vergl. hierzu Beispiele 5, 8, 9, 15, 19, 21).

2) Zum 7 α - oder 8 α -Methylderivat kommt man auch durch Oxidation der Hydroxymethyl- zur Formylgruppe mit beispielsweise Pyridin/SO₃ in Dimethylsulfoxid in Gegenwart von Triethylamin (ca. 1,5 Stunden bei Raumtemperatur), Thioetherisierung des Aldehyds (in Methylenchlorid mit Ethanthiol/Bortrifluorid-Etherat; 2,5 Stunden bei -20°C) unter gleichzeitiger Abspaltung von gegenüber Lewis-Säuren labilen Schutzgruppen und nachfolgender Entschwefelung mit Raney-Nickel, z. B. in Ethanol (16 Stunden bei Raumtemperatur); noch vorhandene Schutzgruppen können anschließend abgetrennt werden. Diese Reaktionsfolge ist stellvertretend für den Fall der Überführung der 8 α -CH₂OH- in die 8 α -CH₃-Gruppe in den Beispielen 18, 19 wiedergegeben.

3) Nach Oxidation zur Formylgruppe wie unter 2) beschrieben, kann diese als Ausgangspunkt für den Zugang zu kettenverlängerten Derivaten dienen:

a) Umsetzung mit einem Wittig-Reagenz führt zur entsprechenden Alk-1,2-enylverbindung. Als Beispiel sei die Umwandlung der Formylgruppe mit Methyltriphenylphosphoniumbromid/Kalium-tert.-butylat zur entsprechenden Vinylverbindung genannt, Beispiele 11 und 20.

Bei Verwendung eines längerkettigen, mehrfach ungesättigten Ylens für die Wittig-Reaktion können auch Derivate mit einem entsprechend mehrfach ungesättigten Substituenten in 7 α - oder 8 α -Position hergestellt werden.

b) Hydrierung des Produkts aus der Wittig-Reaktion 3a) ergibt die entsprechende gesättigte 7 α - oder 8 α -Alkylverbindung, Beispiel 22.

c) Bei Addition einer Metall-alkylverbindung gelangt man zu 7 α - oder 8 α -kettenverlängerten Produkten, die am α -C-Atom nach wäßriger Aufarbeitung eine Hydroxygruppe aufweisen; beispielsweise ergibt Addition von n-Butyllithium an die Formylgruppe die 7 α - oder 8 α -(1-Hydroxypentyl)-Seitenkette

4) Die 7 α - oder 8 α -Tosyloxymethylverbindung kann ebenfalls als Ausgangsprodukt für eine Kettenverlängerung dienen, indem diese mit C-Nucleophilen, beispielsweise mit Lithiumalkylcupraten, umgesetzt werden. So führt Umsetzung obiger Tosylverbindungen mit (CH₃)₂CuLi in einem Lösungsmittel wie Ether direkt zur entsprechenden 7 α - oder 8 α -Ethylverbindung. Diese Verbindungen sind auch durch Hydrierung der Vinylverbindungen wie unter 3a) erhalten, zugänglich.

Bei den aus den 7 α - bzw. 8 α -Hydroxyverbindungen hergestellten Produkten handelt es sich ebenfalls um neue Verbindungen (ausgenommen die 7 α - bzw. 8 α -Methyl- sowie einige 7 α -Alkenylverbindungen); diese gehören deshalb ebenfalls zum Gegenstand der Erfindung.

Es versteht sich von selbst, daß alle erfindungsgemäßen Verbindungen bzw. bei den erfindungsgemäßen Verfahren anfallenden Verbindungen, die am 17-C-Atom die Hydroxygruppe aufweisen, nach hinlänglich bekannten Verfahren in die entsprechenden 17-Ketoverbindungen überführt und am C-17-Atom wie ebenfalls dem Fachmann vertraut, funktionalisiert werden können.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der vorliegenden Erfindung.

Das Ausgangsmaterial 3 (17-Hydroxy-3-methoxyestra-1,3,5(10),7(8)-tetraen) ist aus Equilin (1) (3-Hydroxyestra-1,3,5(10),7(8)-tetraen-17 α) durch Methylierung (Aceton, Kaliumcarbonat, Dimethylsulfat, Rückfluß, 8 Stunden) (2) und Reaktion der Carbonylgruppe am C17-Atom (Methanol, Natriumborhydrid, Raumtemperatur) zugänglich, (3).

Das Olefin 6 als Ausgangsmaterial für die 8 α -substituierten Verbindungen kann durch Silylierung von 3-Methoxyestra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,17 β -diol, (5), einem gängigen Zwischenprodukt aus verschiedenen Estradioltotalsynthesen, mit tert.-Butyldimethylchlorsilan in Gegenwart von Imidazol in Dimethylformamid hergestellt werden.

BEISPIEL 1

17 β -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3-methoxyestra-1,3,5(10),7-tetraen (4)

17 β -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3-methoxyestra-1,3,5(10),8(9)-tetraen (6)

Man löst das Ausgangsmaterial 3 (11 g, 38,7 mmol) in 150 ml trockenem Dimethylformamid und versetzt diese Lösung mit tert.-Butyldimethylchlorsilan (6,34 g, 42 mmol) und Imidazol (6,60 g, 97 mmol). Das Reaktionsgemisch läßt man unter Feuchtigkeitsausschluß 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung in 1 l Eiswasser eingetragen und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phase über wasserfreiem Na₂SO₄ wird filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, (Hexan/Essigester, 19 : 1), Ausbeute 14,81 g (96% der Theorie), Fp.: 60–63°C. Die Darstellung von 6 wird analog vorgenommen, Fp.: 83–85°C.

BEISPIEL 2

17 β -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-7 α -hydroxymethyl-3-methoxyestra-1,3,5(10),8(9)-tetraen (7)

17 β -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-7 α -hydroxymethyl-3-methoxyestra-1,3,5(10),8(14)-tetraen (8)

Unter Argonatmosphäre legt man unter Feuchtigkeitsausschluß das Equilinderivat 4 (10 g, 25,1 mmol), Paraformaldehyd (2,20 g, 73 mmol) und 50 ml trockenes Dichlorethan vor. Man kühlt diese Suspension unter Rühren auf -10°C und tropft bei einer Innentemperatur von -10°/-5°C dann langsam eine Lösung von Dimethylaluminiumchlorid in Hexan (100 ml, 1 molare Lösung) zu. Nach vollständiger Zugabe rührt man noch 1 Stunde bei dieser Temperatur und gießt das Reaktionsgemisch vorsichtig unter Rühren in 1 l Eiswasser. Nach Extrahieren mit Essigester wird die organische Phase zunächst mit wäßriger Weinsäure und dann mit Wasser gewaschen und schließlich über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abfil-

trieren und Einengen wird das Rohprodukt an Kieselgel im Gradienten (Methylenchlorid/Essigester, 9 : 1) chromatographiert. Man erhält 7,00 g (65% der Theorie) des $\Delta^{8(9)}$ -Isomeren 7 als Schaum. $[\alpha]_D^{25} + 55,6^\circ$ (c 0,52, CHCl_3).

Ferner fallen 1,29 g (12%) des $\Delta^{8(14)}$ -Isomeren 8 an, Fp.: 149–150°C (Hexan), $[\alpha]_D^{25} + 60,0^\circ$ (c 0,51, CHCl_3).

5 BEISPIEL 3

17 β -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3-hydroxymethyl-3-methoxy-8 α -estra-1,3,5(10)-trien (9)

Der Homoallylalkohol 7 (5,50 g, 12,8 mmol) wird in 100 ml Essigester gelöst, mit 2,7 g Palladium auf Kohle versetzt und bei Normaldruck und Raumtemperatur unter Schütteln hydriert. Zur Aufarbeitung filtriert man vom Katalysator ab, der anschließend mit Essigester (500 ml) nachgewaschen wird. Das Rohprodukt wird nach Abziehen des Lösungsmittels an Kieselgel chromatographiert (Hexan/Essigester, 7 : 3), Ausbeute 3,09 g (56% der Theorie), Fp.: 84–86% (Hexan), $[\alpha]_D^{25} + 43,5^\circ$ (c 0,52, CHCl_3).

15 BEISPIEL 4

Katalytische Reduktion von 17 β -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-7 α -hydroxymethyl-3-methoxyestra-1,3,5(10),8(14)-tetraen; (8); zu 9

Eine Lösung des Olefins 8 (0,90 g, 2,1 mmol) in 40 ml Essigester wird mit 0,9 g Palladium/Kohle versetzt und bei Raumtemperatur und Normaldruck unter kräftigem Schütteln hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, der anschließend mit 200 ml Essigester nachgewaschen wird und engt im Wasserstrahl-Vakuum ein. Das Reduktionsprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Hexan/ Essigester, 7 : 3). Man erhält 0,41 g (45% der Theorie) Produkt, Fp.: 85–86°C (Hexan).

25 BEISPIEL 5

7 α -Hydroxymethyl-3-methoxy-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol (10)

Eine Lösung des Silylethers 9 (1,21 g, 2,8 mmol) in 30 ml Tetrahydrofuran wird mit 10 ml wäßriger Salzsäure (3 molar) versetzt und 6 Stunden bei Raumtemperatur belassen. Zur Aufarbeitung gießt man das Reaktionsgemisch in 500 ml Eiswasser und extrahiert mit Essigester. Die organische Phase wird zunächst mit wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung, danach mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wird nach Abfiltrieren vom Trocknungsmittel und Einengen im Vakuum an Kieselgel chromatographiert (Methylenchlorid/Aceton, 7 : 3). Man erhält 0,80 g (90% der Theorie) kristallines Produkt Fp.: 166–167°C (Aceton), $[\alpha]_D^{25} + 46,3^\circ$ (c 0,52, CHCl_3).

BEISPIEL 6

17 β -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3-methoxy-7 α -tosyloxymethyl-8 α -estra-1,3,5(10)-trien (12)

Zu einer Lösung von p-Toluolsulfonsäurechlorid (1,91 g, 10 mmol) in 2,4 ml trockenem Pyridin und 30 ml trockenem Chloroform gibt man den Alkohol 9 (2,00 g, 4,64 mmol) und läßt 3 Tage bei Raumtemperatur stehen. Zur Aufarbeitung verdünnt man die Reaktionsmischung mit 200 ml Methylenchlorid, wäscht mit verdünnter Salzsäure (1 molar), mit wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser. Nach dem Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat wird eingengt und das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert (Hexan/Essigester, 8 : 2). Man erhält das Tosylat als weiße kristalline Masse (2,58 g, 95% der Theorie), Fp.: 135–136°C (Methanol), $[\alpha]_D^{25} + 21,8^\circ$ (c 0,50, CHCl_3).

BEISPIEL 7

17 β -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3-methoxy-7 α -methyl-8 α -estra-1,3,5(10)-trien (13)

Zu einer Lösung des Tosylates 12 (1,70 g, 2,91 mmol) in 30 ml Dimethoxyethan gießt man 3 ml Wasser, 3,5 g (23,3 mmol) Natriumjodid und 3 g (46 mmol) Zink. Dieses Gemisch erhitzt man unter kräftigem Rühren 16 Stunden am Rückfluß. Man verdünnt mit 100 ml Essigester und filtriert vom Rückstand ab. Der Rückstand wird mit weiteren 300 ml Essigester gründlich gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wäscht man mit Wasser, wäßriger Natriumthiosulfatlösung und wieder mit Wasser. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wird filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (Hexan/Essigester, 9 : 1), Ausbeute 1,01 g (84% der Theorie), Öl, $[\alpha]_D^{25} + 37,8^\circ$ (c 0,52, CHCl_3).

BEISPIEL 8

3-Methoxy-7 α -methyl-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol (14)

Man löst den Silylether 13 (1,00 g, 2,41 mmol) in 30 ml Tetrahydrofuran, versetzt mit 8 ml wäßriger Salzsäure (3 molar) und läßt einen Tag bei Raumtemperatur reagieren. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum konzentriert und dann mit 100 ml Essigester verdünnt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Einengen wird das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert (Hexan/Essigester, 1 : 1), Ausbeute 0,69 g (95% der

Theorie), Fp.: 93–95°C, $[\alpha]_D^{22} + 43,0^\circ$ (c 0.50, CHCl₃).

BEISPIEL 9

7 α -Methyl-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (15)

5

Man löst den Methylether 14 (0.15 g, 0.5 mmol) in 1 ml trockenem Toluol, versetzt mit 4 ml einer Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol (1, 2 molare Lösung) und erhitzt das Gemisch unter Rühren in einer Argonatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluß 3 Stunden bei 120°C Badtemperatur. Zur Aufarbeitung gießt man das Reaktionsgemisch vorsichtig unter Rühren in Eiswasser, bringt den Niederschlag mit verdünnter Salzsäure in Lösung und extrahiert das Steroid mit Essigester. Nach Waschen mit Wasser wird die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit Methylenchlorid/Essigester (7 : 3) chromatographiert und aus Ether/Pentan umkristallisiert. Ausbeute 0,109 g (76% der Theorie), Fp.: 189–190°C, $[\alpha]_D^{22} + 22,9^\circ$ (c 0.52, Pyridin).

10

BEISPIEL 10

15

17 β -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3-methoxy-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-7 α -carbaldehyd (16)

Man löst den Alkohol 9 (4,70 g, 10,9 mmol) in 100 ml trockenem Dimethylsulfoxid, versetzt mit 18,8 ml trockenem Triethylamin und gibt dann unter Rühren bei Raumtemperatur portionsweise 8,93 g (56,2 mmol) Pyridin SO₃ zu. Das Reaktionsgemisch wird unter Feuchtigkeitsausschluß insgesamt 45 Minuten gerührt. Zur Aufarbeitung gießt man die Reaktionslösung in 500 ml Eiswasser und extrahiert das Reaktionsprodukt mit Methylenchlorid. Die organische Phase wird mit verdünnter Salzsäure (1 molar), wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ und Abziehen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert (Hexan/Essigester, 9 : 1), Ausbeute 3,97 g (85% der Theorie), Öl, $[\alpha]_D^{22} + 19,8^\circ$ (c 0.55, CHCl₃).

20

25

BEISPIEL 11

17 β -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3-methoxy-7 α -vinyl-8 α -estra-1,3,5(10)-trien (17)

30

Aus 0,92 g (2,6 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid in 5 ml trockenem Dimethylsulfoxid wird durch Zugabe von 0,29 g (2,6 mmol) Kalium-tert.-butylat bei Raumtemperatur das entsprechende Wittig-Reagenz hergestellt. Zu dieser Lösung tropft man dann eine Lösung des Aldehyds 16 (0,34 g, 0,79 mmol) in Dimethylsulfoxid/Tetrahydrofuran (6 ml/4 ml). Nach 90 Minuten Reaktionszeit wird das Reaktionsgemisch unter Rühren in 100 ml Eiswasser gegossen, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit wäßriger Weinsäurelösung und Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Einengen chromatographiert man an Kieselgel (Hexan/Essigester, 19 : 1), Ausbeute 0,317 g (94% der Theorie), Öl, $[\alpha]_D^{22} + 8,6^\circ$ (c 0.5, CHCl₃).

35

BEISPIEL 12

40

17 β -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-7 α -hydroxymethyl-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien (18)

Zu 30 ml mit Natrium getrocknetem und dann in das Reaktionsgefäß destilliertem Ammoniak gibt man 0,20 g (0,47 mmol) Silylether 7, gelöst in 15 ml trockenem Tetrahydrofuran. Zu dieser Lösung gibt man anschließend 0,2 g (29 mmol) Lithium in kleinen Stücken und rührt kräftig 3 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei –50°/–45°C Badtemperatur. Dann versetzt man vorsichtig mit 5 g festem Ammoniumchlorid, entfernt das Kältebad und treibt das Ammoniak im Argonstrom unter Rühren ab. Den Rückstand versetzt man mit 30 ml Wasser und 100 ml Essigester, trennt die Phasen, wäscht die organische Phase mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (Hexan/Essigester, 7 : 3), Ausbeute 0,11 g (55% der Theorie), Fp.: 149–150°C (Hexan), $[\alpha]_D^{22} + 43,3^\circ$ (c 0.51, CHCl₃).

45

50

BEISPIEL 13

17 β -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3-methoxy-7 α -tosyloxymethylestra-1,3,5(10)-trien (19)

55

Zu einer Lösung von 0,54 g (2,8 mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid in 20 ml trockenem Chloroform und 2 ml trockenem Pyridin läßt man 1,06 g (2,32 mmol) des Alkohols 18 48 Stunden lang reagieren. Das Reaktionsgemisch wird mit 100 ml Methylenchlorid verdünnt, mit 1 molarer Salzsäure, gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wird eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Hexan/Essigester, 9 : 1); Ausbeute 1,25 g (92% der Theorie); Fp.: 139–140°C (Hexan), $[\alpha]_D^{22} + 33,5^\circ$ (c 0.51, CHCl₃).

60

BEISPIEL 14

17 β -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3-methoxy-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien (20)

65

Zu einer Lösung von 0,80 g (1,37 mmol) des Tosylates 19 in 15 ml Dimethoxyethan gibt man 2 ml Wasser, 1,70 g (26,2 mmol) Zink, 2,00 g (13,3 mmol) Natriumjodid und hält unter kräftigem Rühren das Reaktionsgemisch 24 Stunden lang bei 100°C Badtemperatur. Zur Aufarbeitung verdünnt man mit 100 ml Essigester, filtriert vom Rückstand ab und

wäscht diesen gründlich mit weiteren 200 ml Essigester. Die vereinten organischen Phasen wäscht man zunächst mit Wasser, dann mit wäßriger Natriumthiosulfatlösung, erneut mit Wasser und trocknet schließlich über Na_2SO_4 . Nach dem Einengen chromatographiert man das Rohprodukt an Kieselgel (Hexan/tert.-Butylmethylether, 19 : 1); Ausbeute 0,40 g (71% der Theorie), Fp.: 66–68°C (Methanol), $[\alpha]_D^{25} + 47,7^\circ$ (c 0.51, CHCl_3).

5

BEISPIEL 15

3-Methoxy-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol (21)

10 Eine Lösung von 0,18 g (0,43 mmol) des Silylethers 20 in 7 ml Tetrahydrofuran und 2 ml Salzsäure (3-molar) läßt man 16 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingengt, mit 100 ml Essigester versetzt, mit wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und schließlich über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Einengen im Vakuum wird das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert (Hexan/Essigester, 1 : 1); Ausbeute 0,116 g (90% der Theorie), Fp.: 129–130°C (Aceton/Hexan); $[\alpha]_D^{25} + 64,2^\circ$ (c 0.51, CHCl_3).

15

BEISPIEL 16

17 β -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-8-hydroxymethyl-3-methoxy-8 α -estra-1,3,5(10)-9(11)-tetraen (22)

20 Das Olefin 6 (18,00 g, 45,15 mmol) wird in einem trockenen Reaktionsgefäß in 75 ml Dichlorethan gelöst, mit 36 g (120 mmol) Paraformaldehyd versetzt und unter Rühren bei einer Innentemperatur im Reaktionsgefäß von –10°/–5°C langsam mit 180 ml einer 1 molaren Lösung von Dimethylaluminiumchlorid in Hexan versetzt. Nach vollständiger Zugabe der Lewisäure rührt man noch 30 Minuten bei 0°C nach. Anschließend gießt man das Reaktionsgemisch in 1000 ml eiskalte 5%ige wäßrige Weinsäurelösung. Das organische Material wird mit Essigester extrahiert. Nach Trocknen über
25 Na_2SO_4 wird eingengt und durch Chromatographie (Cyclohexan/tert.-Butylmethylether, 8 : 2) gereinigt. Man erhält 13,74 g (71% der Theorie) an 22, amorph.

IR (KBr) 3420, 2958, 2930, 2884, 2860, 1608, 1570, 1495, 1467, 1472, 1258, 1120, 1033, 883, 838, 775 cm^{-1} .

Als weitere Komponente wird 17 β -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-9 α -hydroxymethyl-3-methoxyestra-1,3,5(10),8(14)-tetraen (23) (0,77 g, 4%) isoliert, amorph. IR (KBr) 3440, 2955, 2938, 2855, 1607, 1575, 1498, 1470, 1462, 1258, 1230,
30 1115, 1045, 908, 875, 835, 775 cm^{-1} .

BEISPIEL 17

17 β -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-8-hydroxymethyl-3-methoxy-8 α -estra-1,3,5(10)-trien (24)

35

Man versetzt eine Lösung von 7,30 g (17,03 mmol) des Olefins 22 in 130 ml Essigester mit 2,5 g Palladium/Kohle und hydriert unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Normaldruck, Raumtemperatur und kräftigem Schütteln. Anschließend filtriert man vom Katalysator ab, wäscht den Rückstand sorgfältig mit 300 ml Essigester und engt die vereinigten organischen Phasen im Vakuum ein. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (Hexan/Aceton, 9 : 1); Ausbeute
40 5,28 g (72% der Theorie), amorph, $[\alpha]_D^{25} + 50,0^\circ$ (c 0.51, CHCl_3).

BEISPIEL 18

17 β -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3-methoxy-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-8-carbaldehyd (25)

45

Der Alkohol 24 (2,40 g, 5,57 mmol) wird in 50 ml trockenem Dimethylsulfoxid in Gegenwart von 13,8 ml Triethylamin und 5,50 g (34,6 mmol) Pyridin. SO_3 unter kräftigem Rühren innerhalb von 90 Minuten bei Raumtemperatur zum Aldehyd 25 oxidiert. Zur Aufarbeitung gibt man das Reaktionsgemisch in 500 ml Eiswasser und extrahiert mit Essigester. Die organische Phase wird zunächst mit verdünnter Salzsäure (1 molar), dann mit wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und schließlich mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird eingengt und chromatographiert (Hexan/Essigester, 9 : 1); Ausbeute 1,96 g (82% der Theorie), Fp.: 129–130°C (Methylenchlorid/Methanol),
50 $[\alpha]_D^{25} + 68,0^\circ$ (c 0.52, CHCl_3).

BEISPIEL 19

55

3-Methoxy-8-methyl-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol (27)

Zu einer Lösung von 1,39 g (3,24 mmol) des Aldehyds 25 und 0,42 g (6,80 mmol) Ethanthal in 25 ml trockenem Dichlorethan gibt man unter einer Argonatmosphäre bei –20°C Badtemperatur tropfenweise die Lewisäure Bortrifluorid-Etherat (1,00 g, 7 mmol). Man rührt 2,5 Stunden bei –20°C, verdünnt die Reaktionsmischung dann mit 100 ml Essigester und arbeitet wäßrig auf. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird eingengt und das Rohprodukt 26 in 30 ml Ethanol gelöst, mit 15 g Raney-Nickel versetzt und bei Raumtemperatur 16 Stunden kräftig gerührt. Zur Aufarbeitung verdünnt man die Reaktionslösung mit 100 ml Ethanol und dekantiert die organische Phase. Das Metall wird dann noch mehrmals mit insgesamt 500 ml warmem Ethanol gewaschen. Die organischen Phasen werden vereint, im Vakuum eingengt und das Rohprodukt chromatographiert (Toluol/tert.-Butylmethylether, 8 : 2); Ausbeute 0,68 g (70% der Theorie)
65 Produkt, Fp.: 145–146°C (Aceton/Hexan), $[\alpha]_D^{25} + 50,8^\circ$ (c 0.51, CHCl_3).

17 β -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3-methoxy-8 α -estra-1,3,5(10)-trien (28)

Aus 4,46 g (12,50 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid in 24 ml trockenem Dimethylsulfoxid wird durch Zugabe von 1,40 g (12,50 mmol) Kalium-tert.-butylat bei Raumtemperatur unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß unter Argonatmosphäre das entsprechende Wittig-Reagenz hergestellt. Zu dieser Lösung tropft man dann eine Lösung des Aldehyds 25 (1,66 g; 3,87 mmol) in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran zu. Man läßt 90 Minuten bei Raumtemperatur rühren, gießt unter Rühren in Eiswasser (300 ml), säuert mit Weinsäure an und extrahiert mit Essigester. Die organische Phase wird zunächst mit Wasser, dann mit gesättigter wäßriger Kochsalzlösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtration und Einengen unter Vakuum wird an Kieselgel (Hexan/Essigester, 19 : 1) chromatographiert.

Ausbeute: 1,63 g (98% der Theorie),
Fp.: 76–78°C (Methanol), $[\alpha]_D^{25} + 5,5^\circ$ (C 0,51, CHCl₃).

BEISPIEL 21

8-Vinyl-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (30)

Man löst den Silylether 28 (1,50 g; 3,52 mmol) in 40 ml Tetrahydrofuran, versetzt mit 10 ml wäßriger Salzsäure (3 molar) und läßt einen Tag bei Raumtemperatur reagieren. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum konzentriert und dann in Essigester aufgenommen. Die organische Phase wird mit wäßriger Bicarbonatlösung gewaschen, gefolgt von gesättigter wäßriger Sole und schließlich über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Einengen im Vakuum wird an Kieselgel (Hexan/Essigester, 7 : 3) chromatographiert. Ausbeute 1,05 g (95% der Theorie), Schaum.

0,84 g (2,69 mmol) des resultierenden Methylesters 29 werden in 20 ml trockenem Dimethylformamid mit 0,95 g Natriummethanthiolat versetzt und unter Argonatmosphäre und Ausschluß von Feuchtigkeit insgesamt 12 Stunden bei 130°C Badtemperatur gerührt. Nach 4 und 8 Stunden Reaktionszeit setzt man noch einmal jeweils 0,95 g Thiolat zu. Die abgekühlte Reaktionslösung verdünnt man mit 200 ml Essigester, wäscht mit halbmolarer wäßriger Schwefelsäure, Wasser, gesättigter wäßriger Sole und trocknet über Na₂SO₄. Nach Filtration vom Trockenmittel und Einengen im Vakuum wird chromatographisch (Hexan/Essigester, 3 : 2) gereinigt, Ausbeute 0,79 g (98% der Theorie), Schaum, $[\alpha]_D^{25} - 8,2^\circ$ (C 0,51, Dioxan).

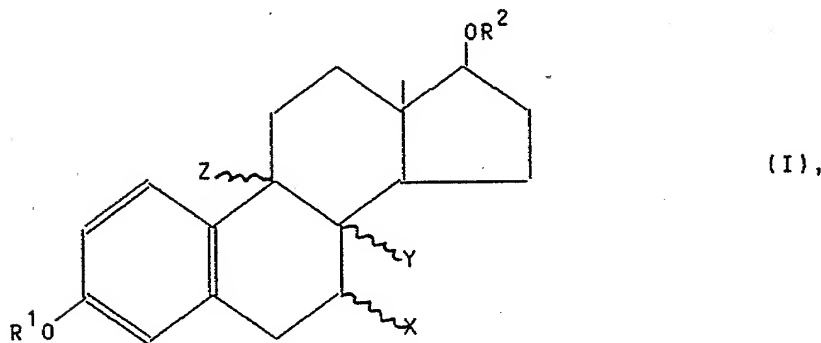
BEISPIEL 22

8-Ethyl-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (31)

Eine Lösung des Olefins 30 (0,52 g; 1,74 mmol) in 70 ml Methanol wird im Schüttelgefäß mit 150 mg Palladium/Kohle (10%ig) versetzt und bei Normaldruck unter einer Wasserstoffatmosphäre hydriert. Zur Aufarbeitung filtriert man vom Katalysator ab, der mit insgesamt 300 ml Methanol nachgewaschen wird, engt im Vakuum ein und chromatographiert das Rohprodukt an Kieselgel (Methylenchlorid/Essigester, 4 : 1), Ausbeute 0,49 g (94% der Theorie), amorph, $[\alpha]_D^{25} + 51,2^\circ$ (C 0,51, Dioxan).

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



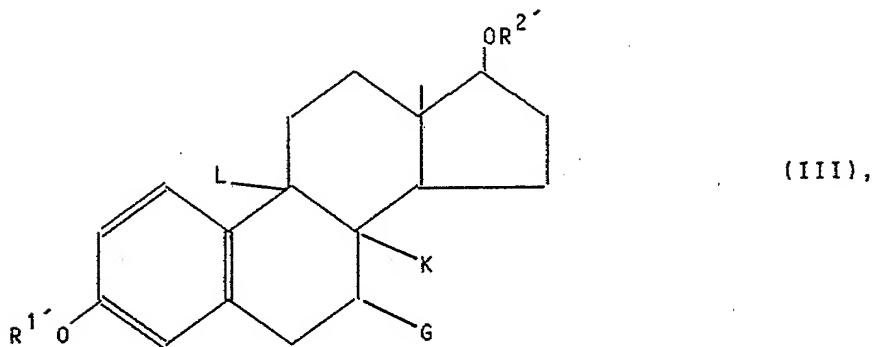
worin entweder

(Ia α) X eine α -ständige Hydroxymethyl-, Tosyloxymethyl-, Methyl-, Formyl-, Formyldithioalkylketyl-, eine lineare oder verzweigte C₂-C₁₄-Alkyl- oder C₂-C₁₄-Alk-1,2-enylgruppe, die noch weitere Doppelbindungen aufweisen kann und Y und Z je ein α -ständiges Wasserstoffatom, oder

(Ia β) X dieselbe Bedeutung wie unter (Ia α) hat und Y ein β -ständiges und Z ein α -ständiges Wasserstoffatom, oder

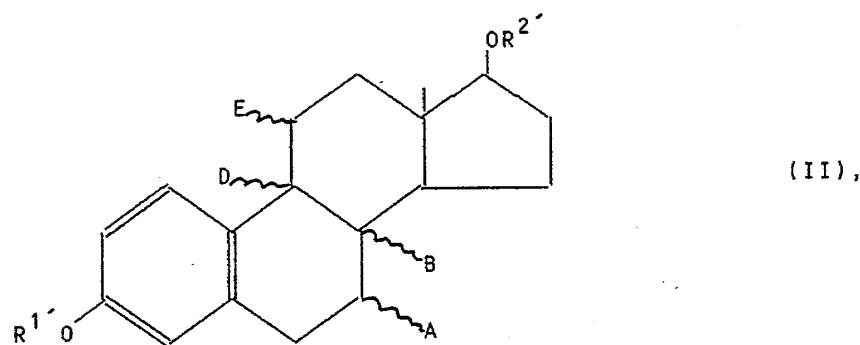
(Ib) X ein Wasserstoffatom, Y eine α -ständige Hydroxymethyl-, Tosyloxymethyl-, Methyl-, Formyl-, Formyldithioalkylketyl-, eine lineare oder verzweigte C₂-C₁₄-Alkyl- oder C₂-C₁₄-Alk-1,2-enylgruppe, die noch weitere Doppelbindungen aufweisen kann und Z je ein α -ständiges Wasserstoffatom, bedeuten,

und R^1 und R^2 unabhängig voneinander für eine Hydroxy-Schutzgruppe oder ein Wasserstoffatom stehen, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel III



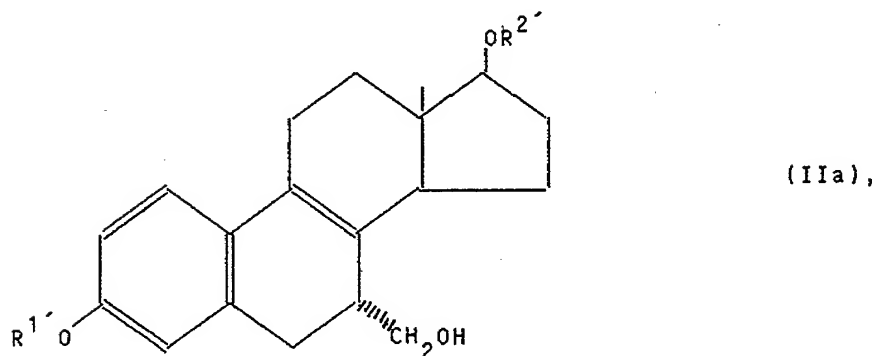
worin

(IIIa) G und K gemeinsam eine zweite Bindung zwischen C7 und C8 und L ein Wasserstoffatom oder
 (IIIb) G ein Wasserstoffatom, K und L gemeinsam eine zweite Bindung zwischen C8 und C9 bedeuten,
 mit Formaldehyd in Gegenwart einer Lewis-Säure zu einer Verbindung der allgemeinen Formel II



(IIa) worin A eine α -ständige Hydroxymethylgruppe und B und D gemeinsam eine zweite Bindung zwischen C8 und C9 sowie E ein Wasserstoffatom oder

(IIb) A ein Wasserstoffatom, B eine α -ständige Hydroxymethylgruppe und D und E gemeinsam eine zweite Bindung zwischen C9 und C11 bedeuten, sowie R^1 und R^2 jeweils unabhängig voneinander für eine Hydroxyschutzgruppe stehen, umgesetzt und anschließend entweder eine Verbindung der allgemeinen Formel IIa

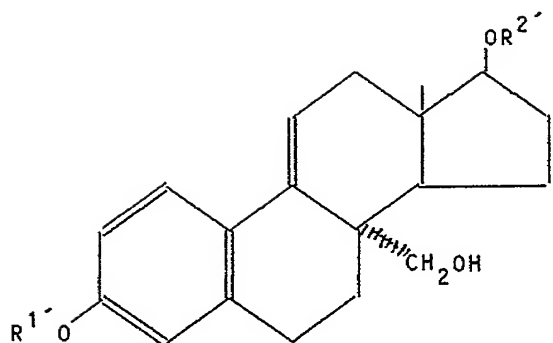


worin R^1 und R^2 jeweils für eine Hydroxyschutzgruppe, wobei $R^1 = R^2$ oder $R^1 \neq R^2$ sein kann, stehen,

(Ia α) zu einer Verbindung der allgemeinen Formel Ia α , in welcher X ausschließlich für die Hydroxymethylgruppe steht, katalytisch hydriert, oder

(Ia β) zu einer Verbindung der allgemeinen Formel Ia β , in welcher X ausschließlich für eine Hydroxymethylgruppe steht, unter Bedingungen einer Birch-Reaktion reduziert oder

(Ib) eine Verbindung der allgemeinen Formel IIb



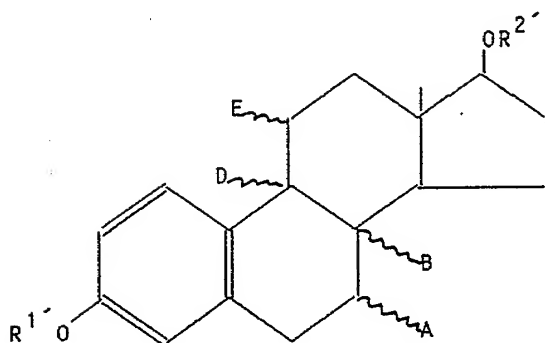
(IIb),

worin R¹ und R² die bereits angegebene Bedeutung haben, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel Ib, in welcher X ausschließlich für eine Hydroxymethylgruppe steht, katalytisch hydriert, und anschließend gegebenenfalls die Hydroxymethylverbindung in gewünschter Weise zur entsprechenden Tosyloxymethyl-, Methyl-, Formyl-, Formyldithioalkylketal-, oder in eine Verbindung der allgemeinen Formel I mit einem linearen oder verzweigten C₂-C₁₄-Alkyl- oder C₂-C₁₄-Alk-1,2-enylsubstituenten in 7- oder 8-Stellung, der noch weitere Doppelbindungen aufweisen kann, überführt und die Schutzgruppen und R¹ und R² gegebenenfalls sukzessive entfernt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man mit Dimethylaluminiumchlorid als Lewis-Säure umsetzt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß bei -5 bis -10°C mit einer Lewis-Säure umsetzt.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel II



(II),

worin

(IIa) A eine α-ständige Hydroxymethylgruppe und B und D gemeinsam eine zweite Bindung zwischen C8 und C9 sowie E ein Wasserstoffatom oder

(IIb) A ein Wasserstoffatom, B eine α-ständige Hydroxymethylgruppe und D und E gemeinsam eine zweite Bindung zwischen C9 und C11 bedeuten, sowie

R¹ und R² jeweils unabhängig voneinander für eine Hydroxyschutzgruppe stehen.

5. Verbindungen nach Anspruch 4, worin R¹ und R² unabhängig voneinander für eine C₁-C₅-Alkyl-, eine C₁-C₁₀-Acyl-, eine Arylalkyl-, Trialkylsilyl- oder Tetrahydropyranylgruppe stehen.

6. Verbindungen nach Anspruch 5:

17β-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-7α-hydroxymethyl-3-methoxyestra-1,3,5(10),8(9)-tetraen,

17β-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-8α-hydroxymethyl-3-methoxyestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen.

- Leerseite -